

MODULARIO
LCA - 101



Mod. C.E. - 1-4-7

Ministero delle Attività Produttive
Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività
Ufficio Italiano Brevetti e Marchi
Ufficio G2

REC'D 11 MAY 2004

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

N. RM2003 A 000196

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

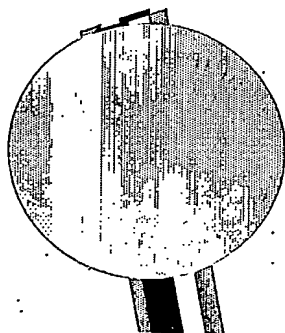
PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

15 MAR. 2004

Roma, li

IL FUNZIONARIO

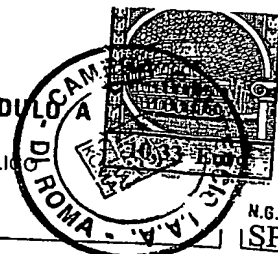
Elena Ricciardi
Sig.ra E. MARINELLI



AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO CAM



A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite

Residenza Roma (RM)

2) Denominazione

Residenza

codice

codice

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Dott. Marco Spadaro ed altri

cod. fiscale

denominazione studio di appartenenza Studio Associato CAVATTONI-RAIMONDI

via le dei Parioli

n. 160

città Roma

cap 00197

(prov) RM

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario

via

n. 160

città

cap

(prov)

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/sci)

gruppo/sottogruppo

cap

(prov)

"Uso di reagenti per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi di tumori solidi"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome

SE ISTANZA: DATA

N° PROTOCOLLO

1) Giovanni PAGANELLI

cognome nome

2) Paolo CARMINATI

3) Umberto VERONESI

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione

tipo di priorità

numero di domanda

data di deposito

allegato S/R

SCIoglimento RISERVE

Data

N° Protocollo

1) nessuna

2)

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.

Doc 1) 11 PROV n. pag. 18

Doc. 2) 10 PROV n. tav. 1

Doc. 3) 11 RIS

Doc. 4) 10 RIS

Doc. 5) 10 RIS

Doc. 6) 10 RIS

Doc. 7) 10

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

designazione inventore

documenti di priorità con traduzione in italiano

autorizzazione o atto di cessione

nominativo completo del richiedente

8) attestati di versamento, totale euro Centoottantotto/51

COMPILATO IL 24/10/2003

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

obbligatorio

CONTINUA SI/NO NO

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

Dott. Marco SPADARO

CAMERA DI COMMERCIO INDUSTRIA ARTIGIANATO E AGRICOLTURA - ROMA codice 58

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

RM 2003 A 0000196

L'anno

duemilatre

il giorno

ventiquattro

del mese di aprile

il(i) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, composta di n. 100 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

L'Ufficiale Rogante

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

PROSPETTO A

NUMERO DOMANDA

NUMERO BREVETTO

REG. A

RM 2003 A 000198

DATA DI DEPOSITO 24/04/2003

DATA DI RILASCIO

D. TITOLO

Uso di reagenti per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi di tumori solidi

L. RIASSUNTO

La presente invenzione descrive l'uso di un agente dotato di tropismo tumorale in combinazione con un altro agente ad attività antitumorale ed avente affinità verso il primo agente per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi di tumori solidi. Il vantaggio della presente invenzione consiste nella maggiore ed efficace localizzazione dell'attività antitumorale, nella riduzione degli stadi di somministrazione e nella possibilità di ridurre le dosi di antitumorale, riducendo gli effetti collaterali senza perdere in efficacia.

M. DISEGNO



RM 2003 A 000196²

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

"Uso di reagenti per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi di tumori solidi"

a nome: SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.

di nazionalità: italiana

con sede in: Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma RM

Inventori: Giovanni PAGANELLI

Paolo CARMINATI

Umberto VERONESI

La presente invenzione si riferisce all'uso di reagenti per la preparazione di un medicamento utile per la terapia locoregionale e sistemica intra e postoperatoria.

Sfondo dell'invenzione

La chirurgia conservativa con dissezione ascellare e radioterapia complementare rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con carcinoma mammario di piccole dimensioni. I risultati di recenti studi clinici, e in particolare gli studi randomizzati (U. Veronesi, e al., *New Engl. J. Med.*, 305:6-11, 1981; U. Veronesi, e al., *Ann. Surg. Vol. 211*, 3:250-259, 1990) hanno dimostrato che il rischio di ripresa locale della neoplasia è correlato con l'ampiezza dell'intervento condotto a livello mammario, con l'età della paziente, con la presenza di estesa componente intraduttale ed invasione linfatica e/o vascolare peritumorale. Inoltre è stata dimostrata una ridotta incidenza di recidive locali in soggetti sottoposti a radiote-

rapia complementare (5,4 % contro il 21,6 % del gruppo di controllo).

La radioterapia esterna complementare attualmente utilizzata dopo l'intervento chirurgico di quadrantectomia, prevede la somministrazione di una dose totale di 50-60 Gy in 6 settimane di trattamento, con l'irradiazione di tutta la ghiandola mammaria residua dopo l'intervento chirurgico ed eventualmente sovradosi al letto operatorio. Un tale schema di trattamento ha implicazioni di ordine psicologico non trascurabili; la sua lunga durata accresce e prolunga nella paziente lo stato d'ansia legato al vissuto della malattia e induce a considerare non risolutivo l'intervento chirurgico. Inoltre non è trascurabile l'impatto sociale sotto il profilo dei costi, legato alla assenza dal mondo del lavoro del paziente per un periodo di circa 2 mesi.

In alternativa al trattamento radioterapico tradizionale è stata proposta di recente la Radioterapia Intraoperatoria (IORT); una tecnica di radioterapia che consente di erogare una dose unica di radiazioni direttamente al tumore esposto durante l'intervento chirurgico, oppure all'area anatomica che conteneva il tumore dopo la rimozione chirurgica della neoplasia. I presenti inventori hanno utilizzato la IORT nell'ambito di uno studio randomizzato per il trattamento del tumore mammario in stadio T1, con risultati soddisfacenti. Tuttavia, da un punto di vista logistico solo in pochi centri è possibile attuare questo tipo di terapia; il costo della sola attrezzatura supera il milione di euro, senza considerare i costi ar-

chitettonici di una sala operatoria schermata per garantire la radioprotezione degli operatori e delle persone situate nei locali adiacenti e del personale specializzato necessario all'espletamento del trattamento.

È noto un protocollo di trattamento di radioimmunoterapia denominato radioimmunoterapia a tre stadi ("three step radioimmunotherapy") i cui dettagli sono descritti in *European Journal of Nuclear Medicine Vol. 26, No. 2, February 1999, pp.110-120* e *No. 4, April 1999, pp.348-357* e nel brevetto europeo EP 0 496 074. In questo metodo, si utilizza un kit di reagenti in una forma adatta alla somministrazione endovenosa che comprende 1) un anticorpo monoclonale biotinilato specifico per un antigene associato a un tumore, 2) una proteina del tipo avidina, 3) biotina o un suo derivato coniugata con un agente efficace per la cura e/o diagnosi di un tumore. Agenti utili alla riduzione dei livelli circolanti di anticorpo biotinilato e delle proteine della famiglia delle avidine (chasing agents) sono anche descritti nel metodo di radioimmunoterapia a tre stadi. Di tale kit si dà indicazione per la somministrazione intracavitaria o sistemica, ma non si fornisce alcun suggerimento di somministrazione sequenziale che comprende sia l'atto chirurgico sia il trattamento post-operatorio per via sistemica.

Il metodo a tre stadi è certamente valido nella sua descrizione generale ma può essere ottimizzato e sfruttato ulteriormente se grandi quantità di avidina sono introdotte sul tumore o in zone dell'organismo che potrebbero recepire o già contenere cellule tumora-

li residue ad un intervento apparentemente radicale. I due principali limiti del metodo classico a tre stadi sono dati dal fatto che solo modeste quantità di anticorpi e proteine della famiglia dell'avidina, più frequentemente streptavidina, (1° e 2° stadio) raggiungono il bersaglio dopo l'inoculo endovena. L'inoculo locoregionale è applicabile in cavità anatomiche naturali quali il peritoneo, la pleura, la vescica oppure in cavità virtuali post chirurgiche come nel caso dei tumori cerebrali.



Riassunto dell'invenzione

È stato ora trovato che un approccio di tipo perioperatorio, comprendente uno stadio locoregionale intraoperatorio ed un secondo stadio per via sistemica nella fase postoperatoria, risulta particolarmente vantaggioso nel controllare le recidive locali e in maniera sorprendente si è visto che la terapia locale può essere vantaggiosamente eseguita in due soli stadi, dei quali il primo viene eseguito in sede intraoperatoria locoregionale e il secondo in fase postoperatoria per via sistemica.

L'introduzione durante l'atto chirurgico di un agente dotato di tropismo tumorale, ossia capace di localizzarsi sulla cellula tumorale o nei suoi pressi, prepara immediatamente, nel tessuto peritumorale residuo, una sorta di recettore di nostra scelta pronto a recepire in loco e ad altissima concentrazione, la successiva dose di agente antitumorale vero e proprio somministrato per via endovenosa. L'agente antitumorale dovrà essere opportunamente

diretto al sito del tumore, sfruttando l'affinità dell'agente veicolante con il recettore artificialmente da noi creato.

Pertanto, è un primo oggetto della presente invenzione l'uso di un primo agente dotato di tropismo tumorale in combinazione con un secondo agente antitumorale dotato di affinità verso detto primo agente come principi attivi per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi, di cui il primo locoregionale intraoperatorio ed il secondo sistemico nella fase postoperatoria. In un aspetto preferito la terapia è nella forma di radioterapia.

Un altro oggetto della presente invenzione è una composizione farmaceutica comprendente detti principi attivi in contenitori separati (kit) atti alla somministrazione sequenziale, locoregionale e sistemica, detta composizione costituente un medicamento utile per la terapia perioperatoria adiuvante nei tumori solidi operabili o non asportabili completamente come ad esempio i tumori mammella, pancreas, polmone, pleura, peritoneo, cervico-facciale, vescica, cervello ed altri.

Vantaggiosamente, la presente invenzione risolve i problemi presenti nello stato dell'arte discussi sopra. Inoltre, un altro vantaggio insito nell'aumentare l'accumulo dell'agente dotato di tropismo tumorale in sede tumorale, può essere costituito dalla possibile riduzione dell'agente antitumorale impiegato.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

In una prima realizzazione preferita dell'invenzione, la terapia è la immunoterapia, e in particolare la radioimmunoterapia. Nell'ambito di questa prima realizzazione, l'agente dotato di tropismo tumorale è un anticorpo biotinilato specifico per antigeni associati a un tumore.

Secondo la presente invenzione, nella fase intraoperatoria si somministrerà l'anticorpo biotinilato, seguito da avidina, costruendo così il "recettore artificiale" per il successivo agente antitumorale vero e proprio. In questo caso, l'agente antitumorale sarà veicolato da biotina, la quale sarà compresa in un composto chimico atto a formare un complesso con l'agente antitumorale e detto di seguito composto di biotina, e che verrà somministrata per via sistemica nella fase postoperatoria.

La biotina infatti si localizzerà solo dove è presente avidina e in questo caso si è certi che l'avidina è presente nella zona che interessa trattare in quanto introdotta dal chirurgo qualche ora prima (ad es. da 4 a 72 ore) durante l'intervento. Questo è un ulteriore vantaggio della presente invenzione rispetto alla terapia in generale in quanto riduce drasticamente i tempi che intercorrono tra rimozione del tumore primario e terapia adiuvante.

L'anticorpo biotinilato è preferibilmente un anticorpo monoclonale. L'anticorpo può essere murino, umano o eventualmente chimerico. Anticorpi specifici contro antigeni associati a tumori sono noti e reperibili sul mercato o possono essere preparati con metodi noti agli esperti del settore, come ad esempio descritto in

Trikha M., et al., Monoclonal antibodies as therapeutics in oncology, Current Opinion Biotechnology 2002; 13:609-614. Esempi di anticorpi sono forniti nel summenzionato EP 0 696 074. In una prima realizzazione preferita l'anticorpo è un monoclonale antitenascina. Possono essere usati anche anticorpi chimerici o ricombinanti (*Trikha M., et al., ibid.*).

Nell'ottica di massimizzare la capacità di accumulo dell'anticorpo biotinilato nell'area interessata si può prevedere di utilizzare una miscela di anticorpi monoclonali biotinilati diretti contro differenti antigeni tumorali o contro proteine della matrice extracellulare, quali la tenascina. Queste proteine, risultano particolarmente abbondanti nell'intorno del tumore e quindi costituiscono un bersaglio ideale anche dopo la rimozione della massa tumorale principale.

La biotinilazione dell'anticorpo è nota all'esperto dell'arte.

Come composto di avidina, si può utilizzare l'avidina stessa, che è una proteina reperibile in commercio. Oltre all'avidina nativa, si possono utilizzare anche altre proteine dello stesso tipo, ad esempio la streptavidina, oppure derivati polimerici di avidina, streptavidina, o loro derivati con polietilene glicol (avidine PEGilate; *Chinol M., Br. J. Cancer 1998; 78:189-197*).

L'agente antitumorale, che in questo caso sarà veicolato dal composto di biotina, può essere scelto tra quelli disponibili nel settore o comunque qualsiasi agente antitumorale. Esempi di agenti antitumorali sono i chemioterapici in senso lato, tossine, citochine,

quali IL-2 interferone, TNF, cellule linfocitiche e i radionuclidi, che costituiscono un esempio preferito nella presente invenzione.

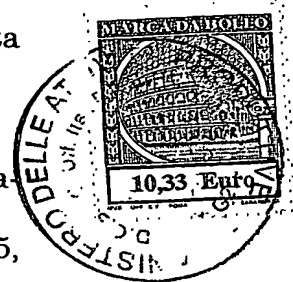
La biotina radioattiva può essere la biotina stessa marcata con isotopo radioattivo mediante apposito linker.

Il radioisotopo sarà scelto in funzione della specifica applicazione. Esempi di radioisotopi adatti sono Fe-52, Mn-52m, Co-55, Cu-64, Ga-67, Ga-68, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, I-131, P-32, Sc-47, Cu-67, Y-90, Pd-109, Ag-111, I-131, Pm-149, Re-186, Re-188, At-211, Pb-212, Bi-212, Lu-177. Come sarà evidente dalla descrizione che segue, sono preferiti radioisotopi beta-emettitori, quali Ittrio-90 o Lutezio-177.

Per quanto la presente invenzione sia applicabile alla radioimmunoterapia dei tumori in generale, un'applicazione preferita riguarda i tumori della mammella, i tumori polmonari, pleurici e peritoneali.

Le dosi dei reagenti saranno determinate dall'esperto del settore. Tuttavia esse saranno calcolate per erogare una dose sicuramente tumoricida sul bersaglio.

A scopo indicativo, i contenitori dei diversi reagenti sono generalmente in una forma adatta alla somministrazione iniettabile e ne contengono una quantità adeguata. In una forma di realizzazione preferita, il contenitore dell'anticorpo sarà sotto forma di un'apposita siringa dotata di uno o più aghi per facilitare l'infiltrazione del letto tumorale e del tessuto circostante. Convenientemen-



te, il contenitore potrà anche essere in una forma adatta alla somministrazione dell'anticorpo sotto forma di spray.

Sempre in via esemplificativa, il contenitore per l'avidina sarà adatto a contenerne una quantità adeguata indicativamente in un rapporto 5 volte superiore all'anticorpo (ad esempio 100 mg vs. 20 mg di anticorpo), eventualmente diluiti in soluzione fisiologica. In una forma particolarmente preferita, il contenitore sarà sotto forma di un'apposita siringa atta a somministrazioni successive di volumi esatti, ad esempio circa 20 ml in una prima fase, ed una o più aliquote ulteriori (10 ml) in una seconda fase dell'atto chirurgico per esempio sui margini di resezione o residui di malattia non asportabili chirurgicamente perché infiltranti organi vitali. Convenientemente, il contenitore potrà anche essere in una forma adatta alla somministrazione dell'avidina sotto forma di spray.

Preferibilmente, i diversi contenitori, contenenti già le dosi dei singoli principi attivi, saranno contenuti in una singola confezione recante le istruzioni per le modalità di somministrazione ("kit").

L'anticorpo biotinilato viene somministrato in sede intraoperatoria e dopo un certo tempo, ad esempio 10 minuti, si somministrano diverse dosi di avidina, ad esempio una prima dose nel letto tumorale, una seconda dose dopo eventuale intervento ricostruttivo.

In modo similare, in una successiva realizzazione dell'invenzione, si può somministrare direttamente l'anticorpo avidinato o

derivati anticorpali avidinati. Esiste un metodo descritto nella domanda di brevetto della Neorx EP 0 251 494, in cui vengono impiegati alcuni derivati anticorpali per via sistemica. La presente invenzione si differenzia da tale metodo in quanto lo stadio che porta all'accumulo di avidina in sede tumorale avviene in fase operatoria per via locoregionale, mentre la sola somministrazione del farmaco biotinilato avviene in fase post-operatoria. Con questo procedimento si costituisce una sorta di "recettore artificiale" in grado di recepire la biotina radioattiva.

Da un minimo di 4 ore dopo l'intervento fino a 2-3 giorni successivi, il paziente sarà accompagnato in medicina nucleare per iniziare la fase terapeutica postoperatoria con biotina radiomarcata somministrata per via sistemica. In alternativa alla biotina radiomarcata, la biotina può essere vista come veicolo con agenti antitumorali, quali ad esempio farmaci chemioterapici o tossine o cellule antitumorali (ad esempio linfociti del paziente). La biotina (DOTA)-⁹⁰Y/Lu-171 verrà sempre somministrata per via endovenosa. L'attività iniziale sarà di 50 mCi, per ⁹⁰Y e di 80 mCi per ¹⁷⁷Lu. Sulla base di precedenti esperienze di radioimmunoterapia, queste attività risultano essere minori di 1/3 dell'attività massima somministrabile per ciclo. La finestra terapeutica potrà comunque variare tra 50 e 100 mCi per ⁹⁰Y e tra 80 e 150 mCi per il ¹⁷⁷Lu. Prima della somministrazione della biotina radioattiva si potrà somministrare un "chase" di albumina biotinilata come descritto nei summen-

zionati lavori di Paganelli et al. e in EP 0 496 074. In particolare una dose fissa di 25 mg di albumina biotinilata, 10-15 minuti prima.

In modo simile, in una sua altra realizzazione dell'invenzione, si può somministrare durante la fase intraoperatoria locoregionale direttamente avidina, che avendo un certo tropismo tumorale si localizza nei siti di interesse ai fini terapeutici.

Seguendo queste procedure semplificate molti tumori che non presentano antigeni specifici potrebbero comunque essere trattati con i reagenti avidina e biotina. La sequenza degli eventi successivi rimane poi invariata, tramite l'intervallo di tempo tra intervento e terapia sistemica, che deve essere ridotto a 4-24 ore, perché l'accumulo in sede tumorale di avidina può richiedere un tempo inferiore. La somministrazione sistemica di biotina radiomarcata o veicolante agenti ad attività antitumorale avverrà come precedentemente descritto.

In una sua altra realizzazione, la presente invenzione fornisce anche l'uso dei principi attivi di cui sopra per la preparazione di una composizione diagnostica per la biodistribuzione preterapeutica (fase diagnostica dosimetrica), nella quale il secondo agente è radiomarcato. In caso di utilizzo di beta e gamma emettitori (ad es. Lu 177) quali farmaci biotinilati, la fase dosimetrica può essere eseguita in maniera simultanea alla fase terapeutica.

Riferimenti

U. Veronesi, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, A. Banfi, C. Clemente, M. De Lena, G. Gallus, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino,

F. Rilke, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali. Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. *New Engl. J. Med.*, 305:6-11, 1981.

U. Veronesi, A. Banfi, M. Del Vecchio, R. Saccozzi, C. Clemente, M. Greco, A. Luini, E. Marubini, G. Muscolino, F. Rilke, V. Sacchini, B. Salvadori, A. Zecchini, R. Zucali: Comparison of Halsted mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in early breast cancer: long-term results. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 22: 1085-1089, 1986

U. Veronesi, B. Salvadori, A. Luini, A. Banfi, R. Zucali, M. Del Vecchio, R. Saccozzi, E. Beretta, P. Boracchi, G. Farante, V. Galimberti, G. Mezzanotte, V. Sacchini, S. Tana and E. Marubini: Conservative treatment of early breast cancer. Long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy axillary dissection and radiotherapy. *Ann. Surg.* Vol. 211, 3:250-259, 1990.

U. Veronesi, A. Luini, M. Del Vecchio, M. Greco, V. Galimberti, M. Merson, F. Rilke, V. Sacchini, R. Saccozzi, T. Savio, R. Zucali, S. Zurrida, B. Salvadori: Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N. Eng. J. Med.*, vol. 328, 22:1587-1591, 1993

U. Veronesi, B. Salvadori, A. Luini, M. Greco, R. Saccozzi, M. Del Vecchio, L. Mariani, S. Zurrida and F. Rilke: Breast conservation is a safe method in patients with small cancer of the breast. Long-



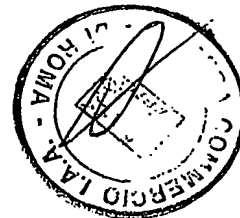
term results of three randomised trials on 1,973 patients. Eur. J. Cancer 31(19): 1574-1579, 1995.

L. Mariani, B. Salvadori, E. Marubini, A.R. Conti, D. Rovini, F. Cusumano, T. Rosolin, S. Andreola, R. Zucali, F. Rilke and U. Veronesi, Ten year results of a randomised trial comparing two conservative treatment strategies for small size breast cancer, European Journal of Cancer, Vol. 34, No. 8, pp. 1156-1162, 1998

Salvadori B. and U. Veronesi. Conservative methods for breast cancer of small size: the experience of the National Cancer Institute, Milan (1973-1998). The Breast 8:311-314, 1999

Veronesi U, Marubini E, Mariani L, Galimberti V, Luini A, Veronesi P, Salvadori B, Zucali R. Radiotherapy after breast-conserving surgery in small breast carcinoma: Long-term results of a randomized trial. Ann. Oncol. 12: 997-1003, 2001

Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. Twenty-year follow up of a randomized study comparino breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N. Engl. J. Med. 347: 1227-1271, 2002



RIVENDICAZIONI

1. Uso di un primo agente dotato di tropismo tumorale in combinazione con un secondo agente antitumorale dotato di affinità verso detto primo agente come principi attivi per la preparazione di un medicamento utile per la terapia perioperatoria in due stadi di tumori solidi.
2. Uso secondo la rivendicazione 1, nel quale detto agente dotato di tropismo tumorale comprende uno o più anticorpi specifici per antigeni associati a un tumore.
3. Uso secondo la rivendicazione 2, nel quale in detto medicamento l'anticorpo o gli anticorpi sono biotinilati e sono in combinazione con un composto di avidina e detto secondo agente è un composto di biotina recante un agente antitumorale.
4. Uso secondo la rivendicazione 2, nel quale in detto medicamento l'anticorpo è avidinato ed è in combinazione con un composto di biotina recante un agente antitumorale.
5. Uso secondo una delle rivendicazioni 2-4, nel quale detto uno o più anticorpi sono monoclonali, ed eventualmente chimerici o ricombinanti.
6. Uso secondo una delle rivendicazioni 2-5, nel quale detto anticorpo è antitenascina.
7. Uso secondo la rivendicazione 2, nel quale detto primo agente è avidina e detto secondo agente è un composto di biotina recante un agente antitumorale.

8. Uso secondo una qualsiasi delle rivendicazioni precedenti, nel quale detto agente antitumorale è scelto tra radioisotopi, farmaci chemioterapici, tossine o cellule antitumorali.

9. Uso secondo la rivendicazione 8, nel quale detto radioisotopo è scelto tra Fe-52, Mn-52m, Co-55, Cu-64, Ga-67, Ga-68, Tc-99m, In-111, I-123, I-125, I-131, P-32, Sc-47, Cu-67, Y-90, Pd-109, Ag-111, I-131, Pm-149, Re-186, Re-188, At-211, Pb-212, Bi-212, Lu-177.

10. Uso secondo la rivendicazione 12, nel quale detto radioisotopo è Y-90 oppure Lu-177.

12. Uso secondo la rivendicazione 3, nel quale in detto medicamento l'anticorpo biotinilato, il composto di avidina e il composto di biotina sono in contenitori separati.

13. Uso secondo la rivendicazione 4, nel quale in detto medicamento l'anticorpo avidinato e il composto di biotina sono in contenitori separati.

14. Uso secondo la rivendicazione 7, nel quale in detto medicamento l'avidina e il composto di biotina sono in contenitori separati.

15. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, nel quale detto tumore è scelto tra tumore della mammella, pancreas, polmone, pleura, peritoneo, cervico-facciale, cervello e vescica.

16. Uso secondo una delle rivendicazioni 3-14, nel quale detta avidina è scelta tra avidina o streptavidina, loro derivati polimerici o loro derivati con polietilene glicol.

17. Uso secondo una delle rivendicazioni precedenti, nel quale detto medicamento è adatto alla somministrazione iniettabile.

18. Uso secondo la rivendicazione 17, nel quale il contenitore di detto anticorpo è sotto forma di siringa dotata di uno o più aghi.

19. Uso secondo una delle rivendicazioni 12-14, nel quale il contenitore di detto anticorpo è adatto alla somministrazione spray.

20. Uso secondo la rivendicazione 12, nel quale detto anticorpo o miscela di anticorpi è contenuto in un primo contenitore separato in dose singola

21. Uso secondo la rivendicazione 12, nel quale detta avidina è contenuta in un secondo contenitore separato in dose singola.

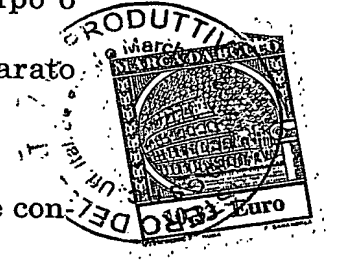
22. Uso secondo la rivendicazione 3, nel quale in detto medicamento, la quantità di avidina è in un rapporto 5-10 volte superiore alla quantità dell'anticorpo o miscela di anticorpi.

23. Uso secondo la rivendicazione 12, nel quale il contenitore di detta avidina è sotto forma di siringa atta a somministrazioni successive di volumi esatti.

24. Uso secondo la rivendicazione 7, nel quale detta avidina è contenuta in un contenitore separato in dose singola.

25. Uso secondo la rivendicazione 7, nel quale il contenitore di detta avidina è adatto alla somministrazione spray.

26. Kit per la terapia locoregionale e/o sistemica intra e perioperatoria adiuvante in due stadi comprendente una serie di contenitori separati, nel quale il primo contenitore comprende un anticorpo biotinilato specifico per antigeni associati a un tumore o una miscela di anticorpi, il secondo contenitore comprende un composto di avidina, il terzo contenitore comprende un composto di biotina re-



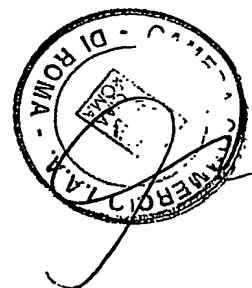
cante un agente antitumorale, ed eventualmente un quarto contenitore contenente albumina biotinilata.

27. Kit per la terapia locoregionale e/o sistemica intra e perioperatoria adiuvante in due stadi comprendente una serie di contenitori separati, nel quale il primo contenitore comprende un anticorpo avidinato specifico per antigeni associati a un tumore o una miscela di anticorpi avidinati, il secondo contenitore comprende un composto di biotina recante un agente antitumorale.

28. Kit per la terapia locoregionale e/o sistemica intra e perioperatoria adiuvante in due stadi comprendente una serie di contenitori separati, nel quale il primo contenitore comprende un composto di avidina, il secondo contenitore comprende un composto di biotina recante un agente antitumorale.

29. Uso di un primo agente dotato di tropismo tumorale in combinazione con un secondo agente radiomarcato dotato di affinità verso detto primo agente per la preparazione di un mezzo diagnostico per la biodistribuzione preterapeutica del medicamento della rivendicazione 1.

p.i. di SIGMA-TAU Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.



Dott. Marco Spadaro

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Marco Spadaro", written over a horizontal line.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.